

PULMONOLOGIE

ASPECTE ETIOLOGICE ȘI DE
REZISTENȚĂ MICROBIANĂ ÎN
PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Victor Botnaru¹, dr. hab. med.,
prof. univ., șef clinică,

Cristina Toma¹, asist. univ.;

Doina Rusu¹, dr. med., conf. univ.,

Sergiu Popa², dr. med., conf. univ.,
director general,

Valentina Melnic², șef laborator,

Victoria Brocovschi¹, asist. univ.

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Spitalul Clinic Republican

Actualitatea temei. Pneumonia nosocomială (PN) este una dintre cele mai severe infecții nosocomiale, care se asociază cu mortalitate și morbiditate înalte. Incidența generală a PN variază în diverse studii între 5 și 10 cazuri la 1000 spitalizări și crește de aproximativ 20 de ori la pacienții cu ventilație mecanică. Rata deceselor prin PN, la fel, este foarte înaltă: mortalitatea generală variază între 30 și 70%, iar mortalitatea „atribuabilă”, definită ca decese care nu ar fi survenit în absența PN, este estimată la 33-50%.

Alegerea antibioterapiei este ghidată de două considerente: 1) prezența sau absența factorilor de risc de infectare cu germeni multirezistenți (GMR) și 2) debutul bolii (PN cu debutul timpuriu – dezvoltată în primele 4 zile de la internare; PN cu debutul tardiv se dezvoltă după a 5-a zi de internare). De remarcat că toate recomandările ghidurilor și protocoalelor internaționale în vigoare privind tratamentul PN sunt relative și poartă mai mult un caracter de recomandare. Majoritatea pacienților cu PN, în special cei cu debutul tardiv al pneumoniei, au riscul sporit de infectare cu GMR. În acest sens au fost determinați un șir de factori de risc pentru infecțiile GMR.

Astfel, factorii de risc pentru infectarea cu germeni multirezistenți sunt:

- Utilizarea antibioticelor în antecedente (ultimele 90 zile);

- Durata spitalizării curente până la debutul pneumoniei ≥ 5 zile;

- Frecvența crescută a rezistenței microbiene la antibiotice în comunitate sau în unitatea în care este internat pacientul;

- Prezența factorilor de risc de pneumonie asociată îngrijirilor medicale:

- spitalizări ≥ 2 zile în antecedente (ultimele 90 de zile);

- dializă cronică;

- spitalizări prelungite și frecvente;

- pacienții din centrele de îngrijire;

- terapii în ambulatoriu (incluzând antibiotice);

- membrii de familie a bolnavului cu GMR;

- Stări cu imunitate compromisă.

Studiile contemporane au demonstrat cert că antibioterapia inițială inadecvată este un factor de risc major care crește mortalitatea la pacienții cu PN, iar prezența unui GMR este cea mai frecventă cauză de eșec terapeutic.

Obiectivele lucrării:

1. Determinarea spectrului etiologic în pneumoniile nosocomiale.

2. Aprecierea antibioerezistenței agenților cauzali ai pneumoniilor nosocomiale.

Material și metode de cercetare. În studiu au fost incluși 30 de pacienți (14 bărbați și 16 femei), diagnosticați cu PN conform criteriilor ATS/IDSA 2005, din 7138 de pacienți internați în IMSP SCR (studiu efectuat timp de 12 luni 2010-2011); vârsta cuprinsă între 29 și 84 ani, media – 56,5 ani. Aproximativ 63% au fost pacienți din secțiile cu profil chirurgical și 37% – din profilul terapeutic. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate probele de spută (expectorații libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar). Cultura a fost validată prin aprecierea cantitativă: pentru sputocultură $\geq 10^6$ UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal $\geq 10^5$ UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/ml. Sensibilitatea la preparate antibacteriene a tulpinilor izolate a fost testată prin metoda difuziometrică.

Rezultatele obținute și discuții. În total au fost izolate 17 specii de agenți patogeni, printre care 12 (70,5%) au fost bacterii gramnegative. Poliinfecția a fost remarcată în marea majoritate a cazurilor cercetate – 24 (80%). Printre germenii „nosocomiali”, cel mai frecvent întâlnit au fost: *Ps. aeruginosa* – 60% (18/30), *Acinetobacter spp.* – 30% (9/30), *Staph. aureus* – 26,7% (8/30), *E. coli* – 23,3% (7/30), *K. pneumonia* – 20% (5/30). Toți agenții menționați au manifestat rezistență multiplă (antibioerezistență la 3 și mai multe preparate) la diverse clase de antibacteriene. Cea mai mare rezistență *in vitro* a fost determinată la peniciline protejate și cefalosporine de generația I (CS I). Dar și acțiunea unor CS II/III (inclusiv cu ac-

**Rezistența la preparatele antibacteriene
a tulpinilor testate**

<i>Antibioticul</i>	<i>Ps. aeruginosa</i> n=18 (%)	<i>Acinetobacter spp.</i> n=9 (%)	<i>Staph. aureus</i> n=8 (%)	<i>E. coli</i> n=7 (%)	<i>K. pneumonia</i> n=5 (%)
Amoxiclav	15 (83,3%)	8 (88,9%)	3 (37,5%)	6 (85,7%)	4 (80%)
Cafazolină	14 (77,8%)	9 (100%)	6 (75%)	7 (100%)	3 (60%)
Ceftazidim	9 (50%)	9 (100%)	1 (12,5%)	6 (85,7%)	3 (60%)
Ceftriaxon	11 (61,1%)	7 (77,8%)	0 (0%)	5 (71,4%)	3 (60%)
Ciprofloxacină	10 (55,6%)	6 (66,7%)	0 (0%)	4 (57,1%)	3 (60%)
Levofloxacină	6 (33,3%)	2 (22,2%)	0 (0%)	3 (42,9%)	2 (40%)
Amicacină	1 (5,6%)	3 (30%)	0 (0%)	2 (28,6%)	0 (0%)
Imipenem	1 (5,6%)	2 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)
Vancomicină	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)	1 (20%)

țiune antipiocianică) și a fluorochinolonei (FQ) este destul de joasă față de speciile identificate. Pentru toți germenii menționați rămân a fi destul de eficiente FQ respiratorii, aminoglicozidele, carbapenemele și vancomicina. Datele sunt ilustrate în tabel.

Conform datelor literaturii, printre germenii „nosocomiali” se numără bacili gramnegativi (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumonia* și *Acinetobacter spp.*) și cocci grampozitivi, precum *Staph. aureus* și, în special, cel metilino-rezistent (MRSA).

Ps. aeruginosa este cel mai frecvent germene multi-rezistent în PN. Rezistența este mediată cel mai frecvent prin pompe de eflux. Studiile de ultima oră arată o rezistență în creștere a acestui agent patogen la piperacilină, ceftazidim, imipenem, aminoglicozide sau FQ în SUA, fapt legat cu achiziția de metalo-β-lactamaze active de către preparatele menționate. Cu o frecvență redusă, dar îngrijorătoare, aceleași date sunt raportate și în alte țări ale lumii. În studiul nostru majoritatea tulpinilor de *Ps. aeruginosa* rămân sensibile la levofloxacină (aproximativ 80%), amicacină, imipenem și vancomicină (95%).

La fel concordant cu publicațiile recente sunt rezultatele studiului privind sensibilitatea de peste 80% a speciilor de *Acinetobacter* la carbapeneme și FQ respiratorii. Unii autori susțin că creșterea rezistenței la carbapeneme este cauzată de producerea unor metaloenzyme sau carbapenemase. Toate tulpinile de *Acinetobacter* au fost sensibile în 100% la vancomicină.

În SUA peste 50% din infecțiile cu *Staph. aureus* sunt cele cu germeni metilino-rezistenți. Conform datelor noastre, nici o tulpină izolată de *Staph. aureus* nu a fost MRSA, *Staph. aureus* a înregistrat una dintre cele mai înalte sensibilități *in vitro* la majoritatea preparatelor antibacteriene: CS III, FQ, inclusiv respiratorii, aminoglicozide, carbapeneme și vancomicină.

Unele specii de *Klebsiella* produc un spectru larg de β-lactamaze, ce determină rezistența lor la aminoglicozide, cefalosporine, aminopeniciline și aztreo-

nam, dar rămân sensibile la carbapeneme. În studiul nostru, *K. pneumonia* a manifestat cea mai mare sensibilitate la vancomicină, imipenem, amicacină și levofloxacină.

Tratamentul antibacterian adecvat în PN rămâne o problemă dificilă și controversată. Supoziția clinică în favoarea unei PN impune inițierea imediată a antibioterapiei. Cu certitudine, tratamentul inițial inadecvat este un factor de risc major de creștere a mortalității, a duratei de spitalizare și a costurilor la pacienții cu PN.

Printre cauzele eșecului terapeutic se regăsesc și factorii dependenți de germenii implicați, cum ar fi dezvoltarea rezistenței la mai multe preparate antibacteriene. Depășirea problemei se face prin limitarea numărului preparatelor antibacteriene, precum și o administrare rațională a antibioticelor la pacienții cu PN. Concomitent este recomandabilă trecerea de la antibacterienele cu spectru larg de acțiune la cele ce sunt active pe agentul cauzal (imediat după obținerea rezultatelor microbiologice).

Concluzii. Pneumoniile nosocomiale rămân o problemă majoră datorită germenilor intraspitalicești specifici, ce posedă o polirezistență înaltă la preparate antibacteriene. Cunoașterea patternurilor etiologice, precum și a rezistenței microbiene locale crește șansele unui rezultat pozitiv în tratamentul pacienților cu pneumonii nosocomiale.

Bibliografie selectivă

1. American Thoracic Society Documents. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare associated pneumonia. The official statement of the American Society and the Infectious Diseases Society of America*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005, 171, p. 388-416.
2. American Thoracic Society. *Hospital Acquired Pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 153, p. 1711-1725.

3. Blot F., Raynard B., Chachaty E., et al. *Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000; 162, p. 1731-1737.
4. Botnaru V. *Pneumoniile*. Chișinău 2010, 352 p.
5. Bragford P.A. *Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat*. In: Clin. Microbiol. Rev., 2001, 14, p. 933-951.
6. Chastre J., Fagon J-Y. *Ventilator-associated Pneumonia. State of the Art*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, 165, p. 867-903.
7. Courvalin P. *Evolutionary strategy of antibiotic resistance*. Bull. Mem. Acad. R. Belg., 2002, 157, p. 301-309.
8. *Ghid de Supraveghere și Control în Infecțiile Nosocomiale*. Ediția 1, Chișinău, 2008, p. 57-61.
9. Livermore D.M. *Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa : our worst nightmare?* In: Clin. Infect. Dis., 2002, 34, p. 634-640.
10. Richards M.J., Edwards J.R., Culiver D.H., et al. *Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System*. In: Crit. Care Med., 1999, 27, p. 887-892.
11. Săndescu D. *Noile ghiduri de management al pneumoniilor nosocomiale*. In: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoara, 2006, p. 172-186.
12. Tores A., Ewig S., Lode H., et al. *Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective*. In: Intensive Care Med., 2009, 35, p. 9-29.
13. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A., et al. *Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 157, p.531-539.
14. Van Eldre J. *Multicentre surveillance of Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns in nosocomial infections*. In: J. Antimicrob. Chemother., 2003, 51, p. 347-352.

Rezumat

Pneumonia nosocomială (PN) este una dintre cele mai frecvente infecții nosocomiale care se asociază cu o mortalitate înaltă. Antibioerezistența agenților specifici „nosocomiali” este una dintre cauzele răspunsului nefavorabil la tratament și contribuie la creșterea mortalității. Schemele de tratament empiric propuse de ghidurile în vigoare necesită o adaptare la structura etiologică a infecțiilor nosocomiale și la antibioerezistența tulpinilor locale.

Summary

Nosocomial pneumonia (NP) remains to be in top of the hospital-acquired infections and leads with high mortality. The problem made worse when „nosocomial” pathogens acquire antibiotic resistance. Successful treatment of patients with NP depends on adequate antimicrobial therapy which is closely associated with mortality rate. The initial empiric therapy recommendations require

modification based on knowledge of the main pathogens and local patterns of microbial resistance which are specific for different clinical departements.

Резюме

Нозокомиальная пневмония является одной из самых частых внутрибольничных инфекций с очень высокой смертностью. Своевременная и адекватная стартовая антибиотикотерапия улучшает исходы при внутригоспитальной пневмонии. Неадекватная терапия является одним из наиболее значимых независимых факторов риска летального исхода. Выбор антибиотиков для эмпирической терапии должен основываться на данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей в конкретном медицинском учреждении.

PROTEINOZA ALVEOLARĂ PULMONARĂ (CAZ CLINIC)

Victor Botnaru¹, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Oxana Munteanu**¹, dr. în medicină, **Ion Haidarfi**², dr. hab. în medicină, prof. cercet., **Iurie Semionică**², dr. în medicină, conf. cercet., **Liuba Semicev**², medic laborant, **Aliona David**², medic-ftiziopneumolog
¹USMF „Nicolae Testemițanu”,
²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuic”

Proteinoza alveolară pulmonară, cunoscută și sub denumirea de fosfolipoproteinoză alveolară, lipoproteinoză alveolară, fosfolipidoză alveolară, a fost descrisă pentru prima dată de Rosen și colegii în 1958 [1]. Este un sindrom rar, caracterizat prin acumularea excesivă de surfactant (substanță fosfolipidică produsă, în mod normal, în cantități mici) în alveole și în căile aeriene terminale, cu perturbarea schimbului gazos și evoluție clinică variabilă – de la rezoluție spontană la insuficiență respiratorie progresivă.

Caz clinic. Bărbat, 62 de ani, din mediul rural, nefumător, prezintă antecedente de expuneri la factori de mediu și ocupaționali (muncitor la stația feroviară, acasă – contact cu fânul), lipsa afecțiunilor pulmonare printre membrii familiei. Acuze: dispnee la efort fizic moderat (MRC 2), tuse uscată persistentă, periodic în accese chinuitoare, disfonie, fatigabilitate.

Depistat la un control profilactic radiografic (figura 1A), 14 luni anterior actualei adresări (12 martie 2010) fiind asimptomatic, dar la un interogatoriu mai insistent remarcă tusea uscată pe care o atribuia unei răceli. În spitalul raional s-a stabilit diagnosticul de